



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**ESTUDIO CINÉTICO DE LA FOTODEGRADACIÓN DE 1,4-  
DHIDROPIRIDINAS EN PRESENCIA DE AMINAS.**

**Laboratorio de Fotoluminiscencia  
Departamento de Ciencias Químicas  
Universidad Andrés Bello**

**CRISTIAN DIEGO SOTO MARFULL**

**DRA. Nancy A. Pizarro Urzúa.  
DIRECTORA**

**Santiago, Octubre 2014**



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**  
**LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**Estudio cinético de la fotodegradación de 1,4-dihidropiridinas en presencia de aminas.**

**CRISTIAN DIEGO SOTO MARFULL**

**Comisión Evaluadora:**

**Prof. Dr. Andrés I. Vega Carvallo.**

**Prof. Dr. Marjorie V. Cepeda Plaza.**

**Prof. Dra. Nancy A. Pizarro Urzúa. (Profesor Guía)**

**Santiago, Octubre 2014.**



## ACTA DE CALIFICACIONES

### NOTA DE ESCRITO DE UNIDAD DE INVESTIGACION

Con fecha 25 de Septiembre de 2014, se entregó el escrito de la Unidad de Investigación realizada por el alumno CRISTIAN DIEGO SOTO MARFULL, RUT: 17.213.578-1 titulada “**Estudio cinético de la fotodegradación de 1,4-dihidropiridinas en presencia de aminas**”.

Las calificaciones obtenidas por el Sr. Cristian Soto Marfull en esta etapa son las siguientes:

Comisión Evaluadora:

Prof. Dr. Andrés I. Vega Carvallo

.....

Prof. Dra. Marjorie V. Cepeda Plaza

.....

Prof. Dra. Nancy A. Pizarro Urzúa (Profesor Guía)

.....

**Nota Final Escrito: .....**

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Verónica Paredes-García

Directora

Programa de Licenciatura en Química



**ACTA DE CALIFICACIONES**  
**NOTA DE PRESENTACIÓN ORAL Y DEFENSA DE**  
**UNIDAD DE INVESTIGACION**

Con fecha 1 de Octubre de 2014, se realiza la presentación y defensa de la Unidad de Investigación del alumno **CRISTIAN DIEGO SOTO MARFULL**, RUT: 17.213.578-1 titulada “**Estudio cinético de la fotodegradación de 1,4-dihidropiridinas en presencia de aminas**”.

Las calificaciones obtenidas por el Sr. Cristian Soto Marfull en esta etapa son las siguientes:

<b>Comisión Evaluadora:</b>	<b>Exposición Oral</b>	<b>Defensa</b>
Prof. Dr. Andrés I. Vega Carvallo	.....	.....
Prof. Dra. Marjorie V. Cepeda Plaza	.....	.....
Prof. Dra. Nancy A. Pizarro Urzúa (Profesor Guía)	.....	.....

**Nota Final Presentación y Defensa: .....**

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Verónica Paredes-García  
Directora  
Programa de Licenciatura en Química

## AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primera instancia a la persona a quién le debo todos mis logros y valores, quién siempre me ha acompañado en todo los pasos que definen a una persona, en las propuestas y cumplimientos de metas, mi padre Jorge Soto Díaz, para quién también va dedicado este trabajo, gracias por tu amor y apoyo incondicional, gracias además por ser siempre mi padre, mi madre y mi amigo.

Quisiera también expresar mi más sinceros agradecimientos a la persona que inculcó en mí el interés y deseo por aprender las ciencias, por todo el conocimiento entregado en mis primeras etapas de la educación, con mucho cariño, respeto y admiración a mi profesora de enseñanza media, Silvia Alzamora, gracias por siempre brindarme sus consejos, su amistad y el más afectuoso de los abrazos.

A mi familia, mis hermanas María Jesús y Nicolle, mi hermano Jorge, mi abuelita Nelly y mi tía Maritza por ser partes de esta transición, gracias por siempre estar conmigo, por las palabras de aliento, ánimo y profundo afecto.

Quiero también agradecer con profundo énfasis a la Dra. Nancy Pizarro, primero por incentivarme al área de la investigación, por la incesante motivación hacia mi persona, la máxima entrega de conocimientos y su cálida muestra de cariño y respeto.

A los Doctores: Pablo Jaque, Paola Jara, Juan Carlos Santos, Eyleen Araya, Marjorie Cepeda y Andrés Vega por siempre estar dispuestos a ayudar, no sólo a mí sino también a toda la comunidad, por hacerlo siempre con una sonrisa, la mejor disposición y calidad humana que caracteriza tanto al Departamento, creo sinceramente logran formar una segunda familia realmente acogedora.

Y de manera especial al Dr. Carlos Escobar, Dr. Alexander Trujillo y a la Dra. María Luisa Valenzuela quiénes han sido más que profesores, maestros, quiénes siempre me han brindado el apoyo de manera desinteresada, afectuosa y sin contratiempos. Gracias de todo corazón por todos sus consejos, por compartir conmigo algunos trocitos de sus pasatiempos, gustos y proyectos, veo en ustedes un gran ejemplo y estoy muy seguro que hablo por todos quienes trabajamos en los laboratorios al reconocer el gran cariño que les tenemos. Especialmente quisiera agradecer a mis amigos y compañeros: Fernanda Ocayo, Daniela Gutiérrez, Sergio Sánchez, Francisca Claveria, Carolina Muñoz, Anggie Avaria, Pierre Apablaza, Rhonda Veas y Ester López por ser los mejores amigos que uno podría tener, por siempre dar consejos, risas y apoyo incondicional. A los chicos del laboratorio: Franco Madrid, Sebastián Cumsille, Juan Carlos Palma, Pablo Mella, Miguel Verdugo, Matías Rioja, Claudio Osorio, Sebastián Catalán y Lissette Verdugo por sacarme más de una sonrisa. Finalmente quisiera agradecer a todos quienes conforman el departamento de química, por la buena disponibilidad que siempre me brindaron.

Y sin menor importancia quiero agradecer el financiamiento del proyecto FONDECYT N°1110866, N°1080412 y Proyecto Interno UNAB\_DI\_32\_10R.



**UNIVERSIDAD NACIONAL ANDRÉS BELLO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**  
**LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN**

**Estudio cinético de la fotodegradación de 1,4-dihidropiridinas en  
presencia de aminas**

**Alumno: Cristian Diego Soto Marfull**  
**Profesor Guía: Nancy A. Pizarro Urzúa**

**2014**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1.1 Introducción a la Fotoquímica Molecular Orgánica.	8
1.1.2 Procesos Radiativos y No Radiativos.	9
1.1.3 Transiciones Electrónicas.	10
1.1.4 Estados Singlete y Triplete.	11
1.1.5 Drogas Antihipertensivas.	12
1.1.6 Fotodegradación y Mecanismos de Transferencia Electrónica.	13
1.1.7 Desactivación de Estados Excitados por Efecto de las Aminas.	14
1.2 Hipótesis.	15
1.3 Objetivos.	16
2. PARTE EXPERIMENTAL	16
2.1.1 Reactivos.	16
2.1.2 Técnicas Instrumentales.	17
2.1.3 Condiciones Generales de Reacción.	18
2.2 Procedimiento Experimental.	18
2.2.1 Determinación de las Absortividades Molares ( $\epsilon$ )	18
2.2.2 Determinación de las Constantes cinéticas de Fotodegradación de primer orden ( $k_{\text{fotodeg}}$ ) en presencia y ausencia de oxígeno.	20
2.2.3 Determinación de la constante de Fotodegradación de primer orden ( $k_{\text{fotodeg}}$ ) de los compuestos Dihidropiridínicos en Trietilamina (TEA) en presencia y ausencia de oxígeno.	21
2.2.4 Obtención de los rendimientos cuánticos ( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) de Fotodegradación de los compuestos Dihidropiridínicos.	21
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
3.1.1 Análisis Cinético de Fotodescomposición de los compuestos Dihidropiridínicos.	23
3.2 Determinación de los Rendimientos Cuánticos de Fotodegradación ( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) de las 1,4-Dihidropiridinas.	26
4. CONCLUSIONES.	29
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	30

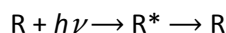
## 1. INTRODUCCION

### 1.1.1 Introducción a la Fotoquímica Molecular Orgánica.

La fotoquímica molecular orgánica estudia la estructura y los procesos dinámicos que resultan de la interacción de la luz con las moléculas orgánicas y su campo puede clasificarse en dos términos:<sup>(1)</sup>

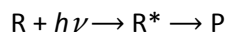
- Fotofísica de compuestos orgánicos (interacciones entre la luz y las moléculas orgánicas y sus cambios físicos.)

La fotofísica molecular orgánica involucra el siguiente proceso:



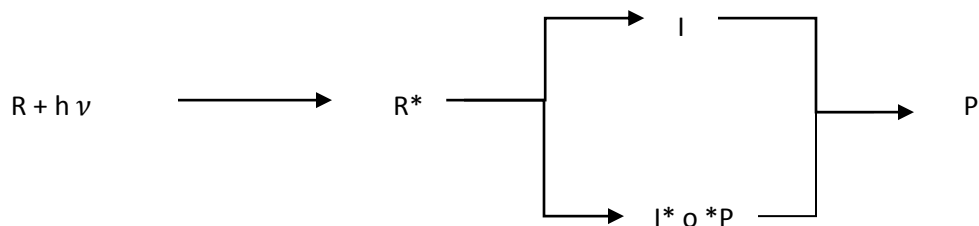
- Fotoquímica de compuestos orgánicos (interacciones entre la luz y las moléculas orgánicas y sus cambios químicos.)

La fotoquímica molecular orgánica en cambio involucra:



Donde R es la molécula orgánica que absorbe un fotón ( $h\nu$ ),  $R^*$  es la molécula electrónicamente excitada y P el producto. En el caso del proceso en fotofísica molecular orgánica, R no sufre ningún cambio químico.

El estado excitado  $R^*$  es la especie esencial que es universal a todo proceso de la fotoquímica y la fotofísica. El esquema 1 describe cómo estos procesos pueden ser visualizados en términos de estructura, de mecanismo, teóricos y experimentales. Éste describe de manera sencilla los caminos posibles para dichos procesos.<sup>(2)</sup>



Esquema 1. Vías posibles para reacciones fotoquímicas orgánicas. El proceso fotofísico que regresa  $R^*$  a R no está incluido en este punto.



El esquema anteriormente expuesto muestra que fundamentalmente existen tres caminos o vías distintas de reacción para el proceso fotoquímico que la molécula excitada  $R^*$  puede seguir hasta formar el producto P:

- a. Una vía es  $R^* \rightarrow I \rightarrow P$ , que promueve a la formación de un reactivo intermediario (I) que puede ser descrito como un poseedor de características de par radical (RP), un biradical (BR) o un zwitterion (Z)
- b. Otra vía es  $R^* \rightarrow I^* \rightarrow P$  o  $R^* \rightarrow P^* \rightarrow P$ , que involucra la formación de un intermediario electrónicamente excitado ( $I^*$ ) o un producto electrónicamente excitado ( $P^*$ ).

De estos posibles caminos, la vía (a) es la más comúnmente observada para reacciones fotoquímicas orgánicas.<sup>(3)</sup>

La parte molecular de la fotoquímica enfatiza el uso de la estructura molecular y su dinámica implicada (transición entre estados) y la sub-estructura molecular (configuración electrónica, nuclear y de espín) como la unidad crucial para organizar y describir las posibles vías de las reacciones fotoquímicas desde la absorción de un fotón por un reactante R a la forma  $R^*$  hasta la formación de un producto P producido por uno de los tres caminos anteriormente expuestos.<sup>(4)</sup>

#### 1.1.2 Procesos Radiativos y No Radiativos.

Las reacciones fotoquímicas se inician con la absorción de energía de una molécula orgánica (R) la cual es expuesta a una fuente de luz incidente a diferentes longitudes de onda (luz visible, luz ultravioleta o UV, rayos gamma, etc.) que producirá especies electrónicamente excitadas ( $R^*$ ). Lo relevante de este estudio es el comportamiento de dicha molécula excitada y los cambios que puede llegar a experimentar (fotoquímico o fotofísico) y dependiendo del sistema, el medio y/o las condiciones en que se efectúa la foto-excitación, la molécula sufrirá diferentes procesos los cuales pueden ser radiativos como no radiativos.<sup>(5)</sup>

Un proceso no radiativo es aquel donde la molécula excitada ( $R^*$ ) pierde energía producto de las diversas colisiones con las moléculas del entorno liberando la energía en forma de calor regresando a su estado fundamental (R). Un ejemplo de estos procesos son el Cruzamiento Inter-Sistema o “Inter-System Crossing” (ISC) el cual se basa en pasar del nivel vibracional inferior de un estado singlete excitado ( $S_1$ ) al nivel vibracional superior de un estado triplete ( $T_1$ ) sin emisión de radiación seguido de una relajación vibracional. Otro ejemplo es la Conversión Interna o “Internal Conversion” (IC) donde la energía del nivel vibracional inferior del estado electrónico excitado ( $S_2$ ) de una molécula pasa al nivel vibracional superior de un estado electrónico excitado de energía inferior ( $S_1$ ) sin emisión de radiación.<sup>(6)</sup>

Por otro lado en los procesos radiativos una molécula excitada regresa al estado basal emitiendo energía en forma de luz (fotón). Un ejemplo es la fluorescencia la cual consiste en pasar la energía del nivel vibracional inferior singlete excitado ( $S_1$ ) al estado basal ( $S_0$ ) emitiendo energía (fotón). También la fosforescencia es un ejemplo de estos procesos radiativos, en este caso la energía del nivel vibracional de un estado triplete ( $T_1$ ) pasa al estado basal emitiendo energía (fotón).

Una forma de visualizar los procesos anteriormente descritos es a través del diagrama de Jablonski llamado así en honor al físico polaco Aleksander Jablonski quién usó un cuadro esquematizado de las posiciones relativas de los niveles de energía de una molécula orgánica (R) y su estado excitado (R\*) como se muestra a continuación (ver figura 1).

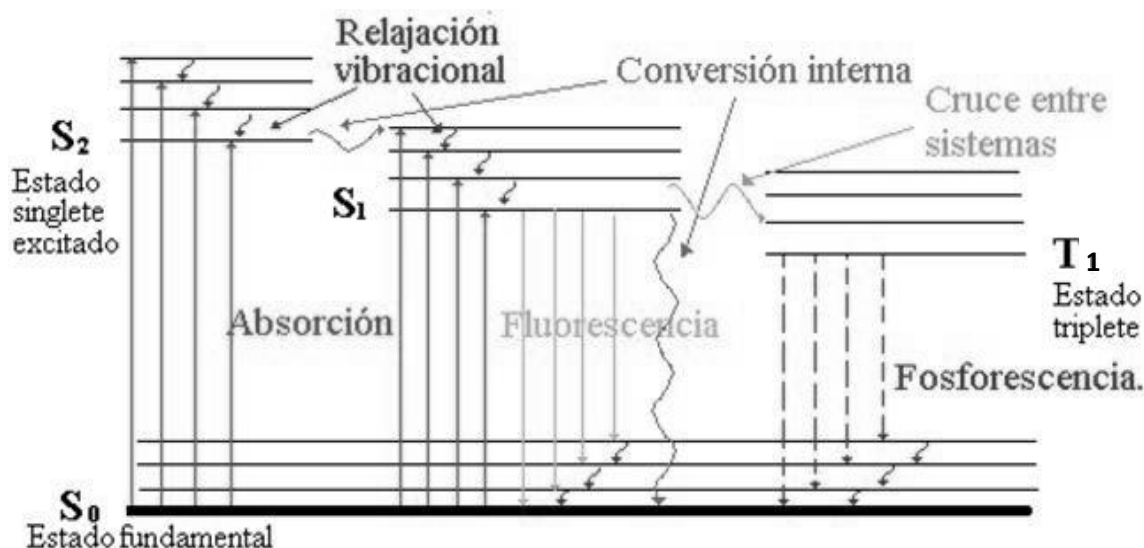


Figura 1. Diagrama de Jablonski

El diagrama de Jablonski muestra las diferentes vías que una molécula orgánica puede seguir tras absorber radiación electromagnética (luz) y los distintos tipos de procesos fotoquímicos de emisión (radiativos y no radiativos) donde se disipa la energía hasta llevar a la molécula a su estado fundamental o basal ( $S_0$ ).

El estado basal ( $S_0$ ) y el estado excitado ( $S_2$ ) de una molécula se deben a la distribución electrónica de menor y mayor energía, correspondientemente, cuando una molécula entra en el proceso de absorción de energía electromagnética produciendo distintas transiciones energéticas.<sup>(7)</sup>

### 1.1.3 Transiciones electrónicas.

La capacidad de un compuesto orgánico para absorber radiación depende de su estructura electrónica. A continuación se presenta una breve descripción de la absorción característica de las estructuras básicas y los efectos de la geometría molecular y la sustitución en la absorción.

Cuando un fotón UV-Visible de energía adecuada incide en una especie absorbente, un electrón es promovido desde su estado fundamental a un estado electrónico excitado. En absorción UV-Visible, pueden observarse las distintas transiciones electrónicas:<sup>(8)</sup>

- a) Transiciones  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ :  $\lambda < 150$  nm. Este tipo de transiciones se dan sobre todo en hidrocarburos que únicamente poseen enlaces  $\sigma$  carbono-hidrógeno o carbono-carbono.

La energía requerida para que ocurran estas transiciones es relativamente alta (185 kcal/mol), perteneciente a la región del ultravioleta lejano.

- b) Transiciones  $n \rightarrow \sigma^*$ :  $150 < \lambda < 200$  nm. Corresponden a hidrocarburos que poseen átomos con pares de electrones no compartidos (o de no enlace). La energía para que se produzca este tipo de transiciones sigue siendo alta (pero menor que las  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ) perteneciendo de igual manera a las de la región del ultravioleta lejano.
- c) Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y  $\pi \rightarrow \pi^*$ :  $200 < \lambda < 700$  nm. La mayoría de las aplicaciones de espectroscopía de UV-Visible están basadas en transiciones que ocurren en ésta zona. Se requiere que las especies aporten un sistema de electrones  $\pi$  (también llamados cromóforos, compuestos con insaturaciones, sistemas aromáticos multicíclicos, etc.) Las energías de excitación en las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  son medianamente altas, correspondiendo a las regiones del UV lejano y cercano, mientras que las  $n \rightarrow \pi^*$  son considerablemente menores correspondiendo a la región visible del espectro.

En espectroscopía de UV-Visible se irradia con luz de energía conocida suficiente como para producir transiciones electrónicas, las más favorecidas son entre el orbital ocupado de energía más alta (HOMO) y el orbital desocupado de más baja energía (LUMO), el espectro UV-Vis registra las longitudes de onda donde se registra la absorción y la cuantifica.<sup>(9)</sup>

#### 1.1.4 Estado Singlete y Triplete

El estado singlete de una molécula puede apreciarse cuando sus últimos electrones de la capa más externa están apareados ó su número cuántico de espín es diferente uno del otro ( $+1/2$  y  $-1/2$ ) también llamado: antiparalelo. Por otro lado en el estado triplete de una molécula los últimos electrones de la capa más externa se encuentran de forma paralela o de manera desapareada lo que quiere decir que su número cuántico de espín es igual uno del otro ( $+1/2$  y  $+1/2$ ).

Lo comúnmente observado es que en el estado fundamental una molécula tiene una configuración singlete ( $S_0$ ), mientras que sus estados excitados muestran tanto una configuración singlete excitado ( $S_1$ ) o Triplete ( $T_1$ ) (ver figura 2). La razón por la cual un estado excitado singlete es de mayor energía se debe a la energía de apareamiento que se necesita para que los electrones que dan el carácter singlete presenten espines antiparalelos.

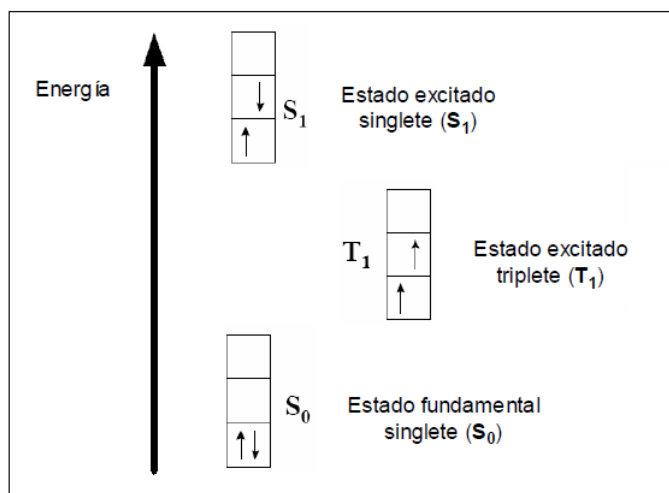


Figura 2. Representación de los estados fundamental singlete ( $S_0$ ) y de los estados excitados singlete ( $S_1$ ) y triplete ( $T_1$ ). Los símbolos ( $\uparrow\downarrow$ ) y ( $\uparrow\uparrow$ ) representan pares de electrones apareados y desapareados, respectivamente.

#### 1.1.5 Drogas Antihipertensivas

Nimodipino (NIMO) es un bloqueador de los canales de calcio de la segunda generación de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs), la cual ha sido usada como droga antihipertensiva<sup>(10)</sup>.

Ésta bloquean la entrada del calcio extracelular hacia el tejido vascular y cardíaco con selectividades diferentes disminuyendo la presión sanguínea asociada a la acción vasodilatadora<sup>(11)</sup>.

Este bloqueador de canales de calcio ha sido asociado con efectos adversos fotosensitivos de la piel del tipo fotoalérgico y/o fototóxico.<sup>(12)</sup>

Estos compuestos poseen el grupo funcional 1,4-dihidropiridínico sustituido en la posición 4 con un grupo arilo, el que es responsable de las propiedades terapéuticas del compuesto las cuales disminuyen al oxidarse a derivados de la piridina<sup>(13)</sup>.

Los efectos fototóxicos y/o fotoalérgicos se producen después de la absorción de la luz, por lo que para determinar una droga potencialmente fototóxica se debe confirmar el mecanismo de fotodegradación pertinente que experimentan estos compuestos.

Para NIMO se ha establecido que su vía de fotodegradación involucra su estado singlete excitado más bajo. El intermediario biradical zwitteriónico generado por la rápida transferencia electrónica intramolecular produce un derivado de la piridina como el fotoproducto mayoritario transfiriendo un protón al solvente.<sup>(14)</sup>

Los estudios realizados acerca de la fotolabilidad de estos compuestos han demostrado que ésta depende tanto del sustituyente sobre el anillo fenilo como de la naturaleza del medio.<sup>(15)</sup>

Los resultados muestran que la presencia de grupos dadores de electrones (metoxi e hidroxilo) sobre el grupo 4-arilo (compuesto A<sub>i</sub> en la figura 3), o la ausencia de grupos electroaceptores (nitro), modifica las velocidades de fotodegradación de estos compuestos.<sup>(16)</sup>

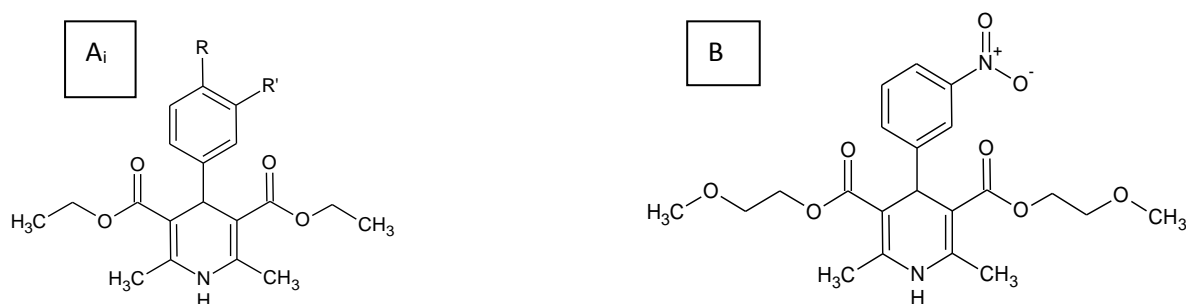


Figura 3. Estructuras estudiadas, A<sub>i</sub> corresponden a la 1,4 Dihidropiridina, el grupo R y R' representan los distintos sustituyentes que esta estructura puede albergar. B corresponde al compuesto Nimodipino (NIMO).

#### 1.1.6 Fotodegradación y Mecanismos de Transferencia Electrónica.

La fotodegradación es la descomposición de una molécula producto de la exposición a una fuente de luz y su consecuente absorción de un fotón, estas fuentes pueden ser: luz visible y luz ultravioleta, como así también otras fuentes electromagnéticas. La fotodegradación incluye también la fotodisociación o rompimiento de la molécula en fragmentos más pequeños provocada por los fotones. Un tipo común de fotodegradación es la oxidación o fotooxidación.

En literatura se reporta un mecanismo de transferencia de carga intramolecular propuesto como parte del proceso de fotodegradación de las dihidropiridinas con grupos R aceptores de densidad electrónica (ver figura 4).<sup>(17)</sup>

Cuando una molécula se encuentra en su estado singlete excitado, para liberar el exceso de energía y volver (decaer) a su estado basal, ésta puede presentar dos caminos posibles para lograrlo:

- A) El primero consiste en el paso del estado excitado singlete al estado excitado triplete mediante un proceso conocido como cruce entre sistemas (ISC: InterSystem Crossing), para luego emitir un fotón (fosforescencia).
- B) El segundo camino consiste en que cuando la molécula se encuentra en su estado excitado singlete, ésta pueda derivar la formación de una especie zwitteriónica resultando una especie dual dador-aceptor ( $D^+-A^-$ ) (P.E.:  $PyH_2^{+}-PhNO_2^{-}$  en el caso de nitrofenildihidropiridinas) la cual luego asistida por el solvente pierde uno de los H del anillo dihidropiridínico (localizado sobre un carbono de hibridación  $sp^3$  el cual al perder el H pasa a  $sp^2$ ). La transferencia de carga desde el anillo dihidropiridínico hacia el anillo aromático de la posición 4 es favorecida por la presencia del grupo aceptor de densidad electrónica ( $NO_2$ ), por lo que al cambiar el sustituyente del grupo 4-arilo de un grupo

aceptor por uno dador de densidad electrónica se desfavorece la formación de la especie dual ( $D^+-A^-$ ) esto inhibe el mecanismo de transferencia de carga intramolecular.

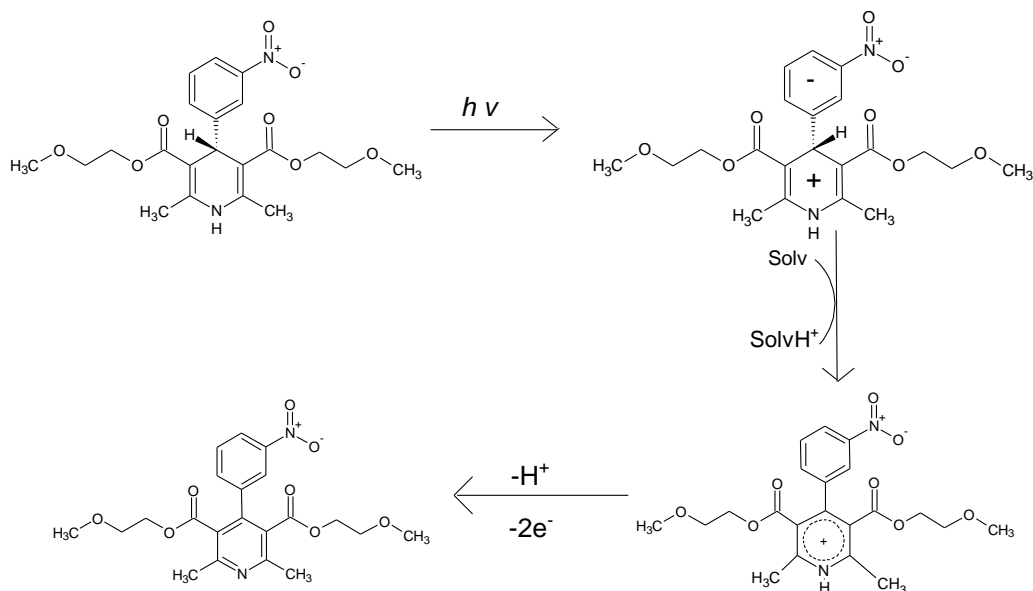


Figura 4. Mecanismo de transferencia de carga intramolecular mediante la formación de una especie zwitteriónica.

#### 1.1.7 Desactivación de Estados Excitados por efecto de las Aminas.

Las aminas son bases orgánicas que suelen distinguirse cualitativamente por su solubilidad en ácidos acuosos diluidos. El par de electrones sobre el átomo de nitrógeno, que normalmente puede protonarse con bastante facilidad, es una característica distintiva de este grupo de compuestos. Existen tres clases principales de aminas, éstas se diferencian en el tipo de sustitución (R) sobre el átomo de nitrógeno. Éstas clases se designan como primaria ( $\text{RNH}_2$ ), secundaria ( $\text{R}_2\text{NH}$ ) y terciaria ( $\text{R}_3\text{N}$ )<sup>(18)</sup>.

La trifenilamina y la trietilamina (ver figura 5) son ambos ejemplos de aminas terciarias. Se destaca también que tanto las aminas secundarias como las aminas terciarias pueden formar parte de un sistema cíclico.

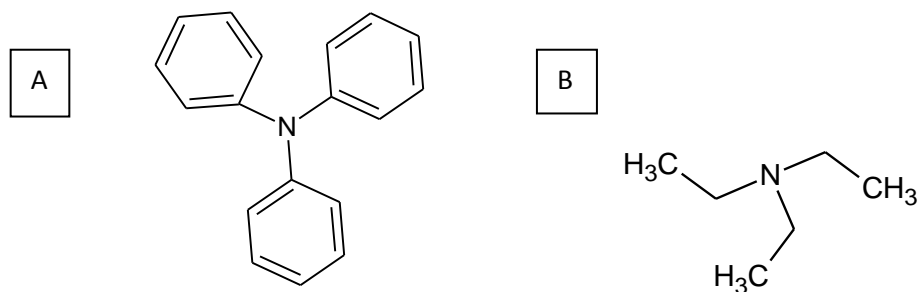


Figura 5. Ejemplo de Amina Terciaria, A: Trifenilamina (TFA); B: Trietilamina (TEA).

Este tipo de compuestos pueden llevar a cabo un proceso de desactivación del estado excitado. Hay que destacar que varios procesos pueden desencadenar una desactivación de los estados excitados de una molécula orgánica. En literatura se reportan algunos de estos procesos como: las reacciones en estado excitado, transferencia de energía, formación de complejos y quenching por colisiones moleculares.<sup>(19,20)</sup>

En este proyecto se estudió la fotodegradación de estas nuevas 1,4-Dihidropiridinas (compuestos A<sub>i</sub> en figura 3) en presencia de TEA, para observar el efecto de la presencia de los sustituyentes dadores de electrones sobre la reacción de transferencia de electrón intermolecular.

## 1.2 Hipótesis

Los compuestos dihidropiridinicos comerciales como Nimodipino presenta un grupo electrodador de densidad electrónica sobre el grupo arilo en la posición 4 los que han sido relacionados de manera directa con los efectos fotoalérgicos o fototóxicos a nivel de la piel en el tratamiento de la hipertensión en pacientes que se han expuesto a la luz solar. Estos efectos se deben a la capacidad que tienen estos fármacos para descomponerse frente a luz solar generando especies transientes (intermediarios) o la formación de un derivado de la piridina (fotoproducto) potencialmente fototóxico y/o fotoalérgico.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto es que la presente investigación está apoyada por la siguiente hipótesis:

1. La presencia de sustituyentes sobre el grupo 4-arilo de los compuestos dihidropiridinicos tienen un rol importante en la velocidad de fotodegradación de éstos mismos. Por lo que al incorporar sustituyentes electrodoadores de densidad electrónica estas velocidades se verán afectadas y se espera que inhiban el mecanismo de transferencia electrónica intramolecular propuesto en literatura.
2. Se espera también que la velocidad de fotodegradación de estos compuestos en presencia de un desactivador del estado excitado como trietilamina (TEA) se vea afectada debido a un proceso transferencia de carga intermolecular.

## 1.3 Objetivos

- a) **Objetivo General:** El objetivo de este proyecto está enfocado en el análisis cinético de la fotodegradación de los compuestos A<sub>i</sub>, para observar los efectos con diferentes tipos de sustituyentes en el anillo fenilo de las dihidropiridinas así como sus velocidades de fotodegradación en presencia de una amina (trietilamina) un electrodador de carga electrónica, en presencia y ausencia de oxígeno.

**b) Objetivos Específicos:**

- i) Observar el efecto de los sustituyentes dadores de electrones sobre la reacción de transferencia de carga intramolecular en la fotodegradación de los compuestos dihidropiridinicos (DHPs)
- ii) Medir la velocidad de fotodescomposición en presencia y ausencia de Trietilamina (TEA).
- iii) Comparar las constantes cinéticas de reacción de primer orden ( $k_{\text{fotodeg}}$ ) y rendimientos cuánticos ( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) para la fotodegradación de las dihidropiridinas.



## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1.1 Reactivos y Solventes

- 4-aril-(3-hidroxi-4-metoxi)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (IV-DHP)\*
- 4-aril-(4-metil)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (4-CH<sub>3</sub>-DHP)\*
- 4-aril-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (Bz-DHP)\*
- 4-aril-(3-hidroxi)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (4-OH-DHP)\*
- 3-(2-metoxietil)5-propan-2-il-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato. (NIMO) (Merk).
- 9,10-dimetilantraceno (DMA) (Sigma-Aldrich)

()\*: Compuestos sintetizados en laboratorio de síntesis orgánica.

Solventes utilizados:

Acetonitrilo (ACN) y benceno (Bz) de calidad espectroscópica (Merk). Trietilamina (TEA) 99% de pureza (Sigma-Aldrich). Todas las dihidropiridinas utilizadas (DHPs) se utilizaron en solución 1 mg/mL en Acetonitrilo. Para Actinometría se utilizó 1,2,2-tricloro-1,2,2-trifluoro-etano (Freon113) Merk.

### 2.1.2 Técnicas Instrumentales

Los espectros de absorción UV-Vis, el estudio cinético y la observación de la fotodegradación de los distintos compuestos se realizaron en un espectrofotómetro UV-Visible con arreglo de diodos (modelo Agilent) y para este mismo experimento se utilizaron tres tipos de cubetas:

- Cubeta de absorción de cuarzo de un centímetro de longitud de paso óptico.
- Cubeta de fluorescencia de cuarzo de un centímetro de longitud de paso óptico.
- Cubeta de fluorescencia de cuarzo con cuello de un centímetro de longitud de paso óptico.

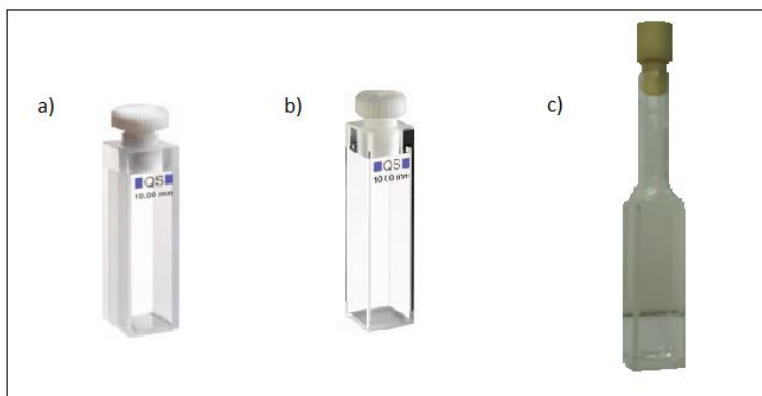


Figura 6. Cubetas utilizadas en el desarrollo experimental. a) Cubeta de absorción, b) Cubeta de fluorescencia y c) Cubeta de fluorescencia con cuello, todas con un centímetro de longitud de paso.

### Equipo de Ultrasonido (Sonicador)

Con el fin de homogenizar cada una de las soluciones de DHPs preparadas se utilizó un equipo de ultrasonido marca JSP Super-Sonic, Heated Wave Technology de modelo US73 y capacidad para 1,3 L con una potencia de 80W (160 W).

### Fotodescomposición

Para los compuestos anteriormente mencionados se implementó de manera especial una lámpara de Mercurio de luz Ultravioleta de alta intensidad de marca Blak-Ray que emite a 365 nm ubicada frente al portador de cubetas del equipo de espectrofotometría UV-Vis. Para evitar el sobrecalentamiento de la lámpara se instaló un ventilador para mantener relativamente la temperatura constante ( $22 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) como se muestra en la figura 7.

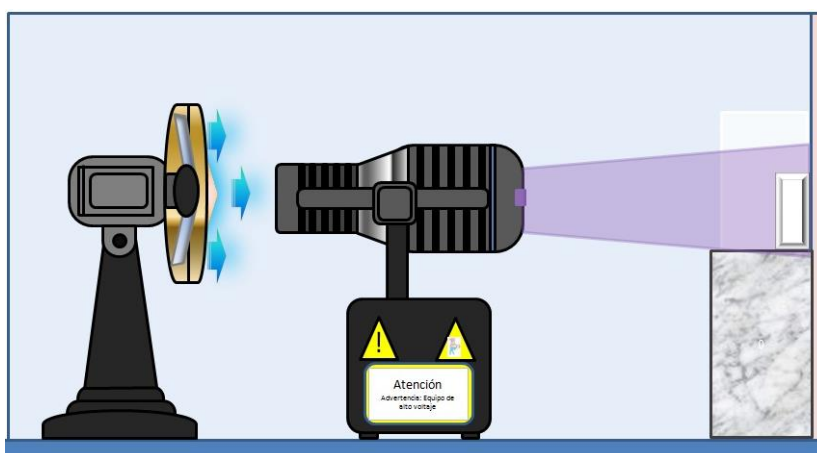


Figura 7. Sistema acondicionado para la Fotodescomposición de los compuestos en estudio.

### 2.1.3 Condiciones Generales de Análisis

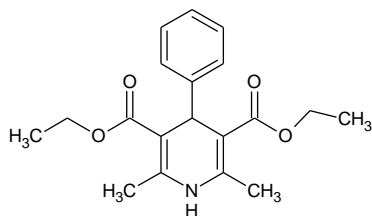
Todos los análisis de este proyecto se realizaron bajo las condiciones de presión y temperatura de 1 atm y  $22 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y se reprodujeron en el mismo lugar físico y con la misma instrumentación de análisis descrita en el punto anterior.

### 2.2 Procedimiento Experimental

#### 2.2.1 Determinación de las Absortividades Molares ( $\epsilon$ ):

**Preparación de Soluciones de 1,4-DHPs:** Para la determinación de este parámetro se prepararon soluciones de 1 mg/mL de los siguientes compuestos:

A<sub>1</sub>



Nombre: 4-aryl-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester.

Fórmula Molecular: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

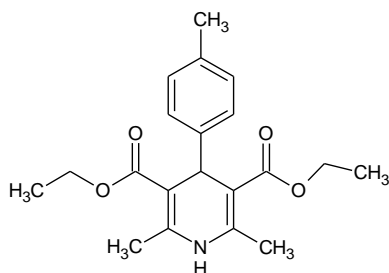
Nombre resumido: Bz- DHP

Masa Molar: 329.39 g/mol

λ<sub>máx</sub>: 345 nm

ε<sub>345</sub>: 6185,51 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

A<sub>2</sub>



Nombre: 4-aryl-(4-metil)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester.

Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

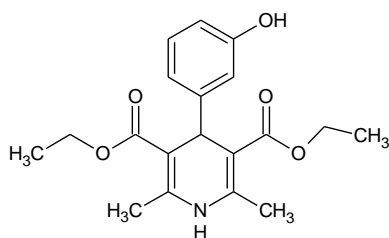
Nombre resumido: 4-CH<sub>3</sub>- DHP

Masa Molar: 343.42 g/mol

λ<sub>máx</sub>: 345 nm

ε<sub>345</sub>: 14618,16 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

A<sub>3</sub>



Nombre: 4-aryl-(3-hidroxi)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester.

Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

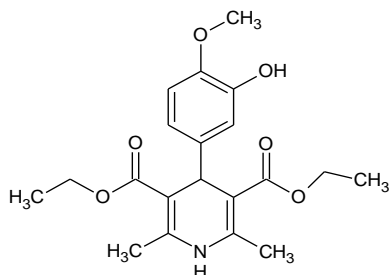
Nombre resumido: 4-OH- DHP

Masa Molar: 345.40 g/mol

λ<sub>máx</sub>: 342 nm

ε<sub>342</sub>: 7224,73 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

A<sub>4</sub>



Nombre: 4-aryl-(3-hidroxi-4-metoxi)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester.

Fórmula Molecular: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>

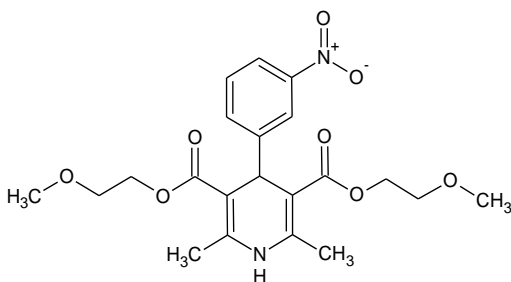
Nombre resumido: IV- DHP

Masa Molar: 375.42 g/mol

λ<sub>máx</sub>: 345 nm

ε<sub>345</sub>: 7377,84 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>

B



Nombre: 3-(2-metoxietil)5-propan-2-il-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato.

Fórmula Molecular:  $C_{21}H_{26}N_2O_7$

Nombre resumido: Nimodipino (NIMO)

Masa Molar: 318.44 g/mol

$\lambda_{\text{máx}}$ : 342 nm

$\epsilon_{342}$ : 7227,9  $M^{-1}cm^{-1}$

Las soluciones se hicieron en 1 mL de Acetonitrilo (ACN) para obtener concentraciones de 1 mg/mL. Luego cada muestra fue llevada a un baño de ultrasonido para homogenizar las soluciones.

**Obtención de las absortibidades molares ( $\epsilon$ ):** Se utilizaron cubetas de absorción de cuarzo de un centímetro de paso óptico (cubeta a en figura 6) con 3 mL de Benceno (solvente). Luego se añadieron paulatinamente 5  $\mu$ L de cada solución por separadas hasta completar un volumen necesario para obtener absorbancias de 0,2 aproximadamente en el espectrofotómetro de UV-Vis. Las absortibidades molares se obtuvieron mediante la ley de Lambert-Beer (ecuación 1) a través de la pendiente al graficar las absorbancias obtenidas versus la concentración de los compuestos.

$$A = \epsilon bC \quad (1)$$

Donde A es la absorbancia de la muestra a una longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) para cada dihidropiridina estudiada.  $\epsilon$  es la absortibidad molar ( $M^{-1}cm^{-1}$ ), b la longitud del paso óptico (1 cm) y C la concentración (mol/L).

#### 2.2.2 Determinación de las constantes cinética de Fotodegradación de primer orden ( $k_{\text{fotodeg}}$ ) en presencia y ausencia de oxígeno:

Para este punto se utilizaron las soluciones preparadas en el punto anterior (1 mg/mL) bajo las mismas condiciones y solventes.

- Fotodegradación de 1,4-DHPs en presencia de oxígeno:** Se utilizaron cubetas de fluorescencia de un centímetro de paso óptico sin cuello (cubeta b en figura 6). Se añadieron 3 mL de solvente (Benceno) y un volumen necesario de cada solución de muestra hasta obtener una absorbancia de 0,2 aproximadamente en el espectrofotómetro de UV-Vis. Luego las muestras fueron irradiadas con una lámpara de luz UV de 365 nm marca Blak-Ray acondicionada como muestra la figura 7.
- Fotodegradación de 1,4-DHPs en ausencia de oxígeno:** De la misma manera que el punto anterior se utilizaron cubetas de fluorescencia de cuello largo de un centímetro de paso óptico (cubeta c en figura 6). Para cada solución de muestras la cubeta fue sellada con una

septa de goma y purgada con gas Argón de flujo continuo durante 15 minutos aproximadamente y posteriormente fueron irradiadas con una lámpara de luz UV de 365 nm marca Blak-Ray.

La irradiación para las muestras de 1,4-DHPs se realizó con la ayuda de un cronómetro midiendo la absorbancia en los intervalos que se muestran en la Tabla 1.

Tiempo de Irradiación (min)	Intervalo de Tiempo (min)
0-5	1
5-30	5
30-180	30

Tabla 1. Intervalos de tiempo de irradiación de luz UV de las 1,4-DHPs.

En el caso del compuesto comercial NIMO (B), se irradió hasta 30 min ( $\cong$  20% de consumo).

**Determinación de las constantes cinéticas de fotodegradación:** Para determinar este parámetro se registraron las absorbancias obtenidas en la fotodegradación (punto anterior) y posteriormente se realizaron los cálculos correspondientes que permitieron la obtención de las constantes cinéticas de fotodegradación de primer orden para cada compuesto en estudio. Para ello se utilizó la ecuación (2).

$$\ln [A]_t / [A]_0 = -k \cdot t \quad (2)$$

Donde  $[A]_t$  es la absorbancia de la muestra a un tiempo  $t$  (min) de irradiación UV.  $[A]_0$  es la absorbancia de la muestra equivalente a 0 minutos de irradiación UV.  $k$  es la constante cinética de fotodegradación de primer orden ( $\text{min}^{-1}$ ) y  $t$  el tiempo en minutos.

2.2.3 Determinación de la constante de Fotodegradación de primer orden ( $K_{\text{fotodeg}}$ ) en Trietilamina 0,7 M (TEA):

- Fotodegradación de 1,4-DHPs en presencia de oxígeno:** Se utilizó una cubeta de cuarzo de fluorescencia de cuello largo (cubeta c en figura 6) con 3 mL de una solución 0,7 mol/L de Trietilamina (TEA) preparada en Benceno. Se añadieron cantidades de volumen necesario de cada muestra para llegar a una absorbancia de aproximadamente 0,5 en espectrofotómetro de UV-Vis. Las muestras fueron irradiadas con lámpara de luz UV de 365 nm marca Blak-Ray acondicionada como muestra la figura 7.
- Fotodegradación de 1,4-DHPs en ausencia de oxígeno:** Para la fotodegradación en presencia de oxígeno, las muestras se analizaron en cubeta de fluorescencia de cuello largo de 1 cm de paso óptico, ésta fue sellada con una septa de goma y purgada a flujo continuo con gas Argón durante 15 minutos para generar el medio sin oxígeno. Luego las muestras fueron irradiadas con lámpara de luz UV y se registraron las absorbancias en el espectrofotómetro de luz UV-Vis.

Los intervalos de tiempo de irradiación y las condiciones para el análisis en presencia y ausencia de oxígeno fueron las mismas que en la Tabla 1 para todos los compuestos en estudio. Para NIMO (B) se irradió hasta 30 minutos de igual manera.

La determinación de la constante de fotodegradación ( $k_{\text{fotodeg}}$ ) para este punto y el anterior se realizaron en base al análisis cinético de primer orden para lo cual se registró el logaritmo natural de las absorbancias y se graficaron en relación al tiempo utilizando la ecuación (2).

22.4 Obtención de los rendimientos cuánticos ( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) de fotodegradación de los compuestos dihidropiridínicos.

**Obtención del flujo de fotones ( $I_a$ ) por actinometría:** Para llevar a cabo la cuantificación del flujo de fotones que inciden sobre la cubeta, se realizó una actinometría utilizando 9,10-dimetilantraceno preparando una solución (1.73 mmol/L, 3.57 mg en 10 mL de 1,2,2-tricloro-1,2,2-trifluoro-etano), sonicando en baño ultrasónico hasta la homogenización de la solución.<sup>(21)</sup>

Utilizando una cubeta de fluorescencia que contenía 3 mL de la solución de 9,10-dimetilantraceno y colocándola en una superficie de diseño especial (figura 7) para irradiarla con luz UV en tiempos de exposición de 5 segundos, se registró el consumo de 9,10-dimetilantraceno siguiendo la disminución de la absorbancia a una longitud de onda de 324 nm.

**Obtención de los rendimientos cuánticos de fotodegradación:** Para obtener los rendimientos cuánticos primero se determinó el flujo de fotones absorbidos de acuerdo a la siguiente ecuación (2):

$$I_a = [A_t - A_o]_{(324\text{nm})} \cdot V / \Phi_{(\lambda)} \cdot \epsilon_{(324\text{nm})} \cdot t \cdot l \quad (3)$$

Donde  $I_a$  corresponde al flujo de fotones absorbidos (mol/s),  $A_t$  la absorbancia a una determinada longitud de onda en un tiempo  $t$  (s) de irradiación,  $A_o$  la absorbancia a tiempo cero de irradiación  $V$  el volumen en litros (L),  $\Phi$  es el rendimiento cuántico de absorción del 9,10-dimetilantraceno conocido (moléc/abs.foto.),  $\epsilon$  la absorptividad molar ( $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ),  $t$  el tiempo en segundos (s) y  $l$  es la longitud del paso óptico en centímetros (cm).

Una vez que se obtiene el flujo de fotones con la ecuación (3) puede determinarse el rendimiento cuántico de cada compuesto (DHPs) según la ecuación (4) que se muestra a continuación:

$$\Phi = (\partial[\text{DHPs}]/\partial t) / I_a = ((A_o - A_t) \cdot V / \epsilon_{(\lambda)} \cdot t) / I_a \quad (4)$$

Cuando se obtienen los valores de rendimiento cuántico de absorción, éste puede graficarse en relación a los tiempos de fotodegradación, el intercepto de éste gráfico es aquel que reporta los valores de rendimiento cuántico a  $t=0$ , éstos datos han sido expuestos en la tabla 3.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Análisis del estudio cinético de fotodescomposición de los reactivos dihidropiridinicos.

Este trabajo se ha enfocado en el estudio cinético de la fotodescomposición de nuevas 1,4-dihidropiridinas con sustituyentes dadores de densidad electrónica sobre el grupo arilo en comparación con sustituyentes electro-aceptores como el compuesto comercial Nimodipino.

Los compuestos dihidropiridinicos presentan una banda de absorción característica en el espectrofotómetro UV-Vis alrededor de los 300 y 400 nm de longitud, ésta última correspondiente al sistema conjugado o cromóforo del anillo piridínico (ver Figura 8).

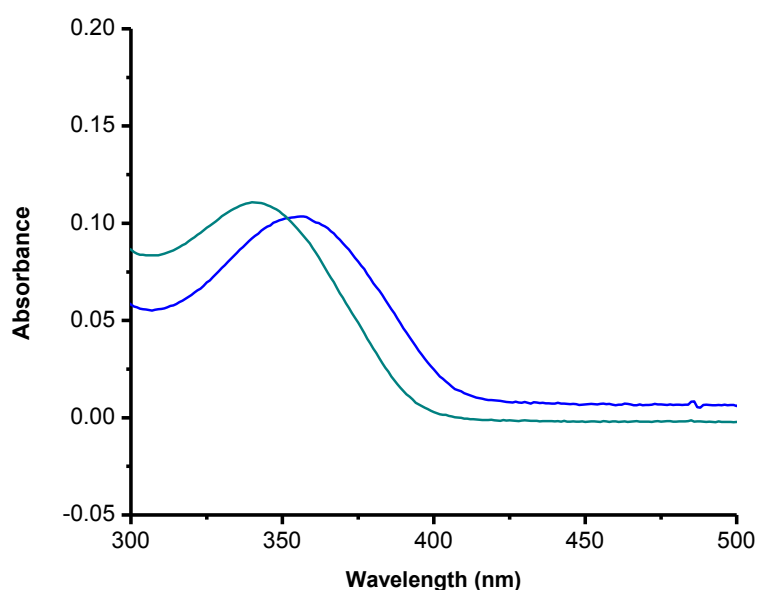


Figura 7. Banda característica centrada alrededor de los 350 nm correspondiente al grupo cromóforo de las 4-aril-1,4-dihidropiridinas.

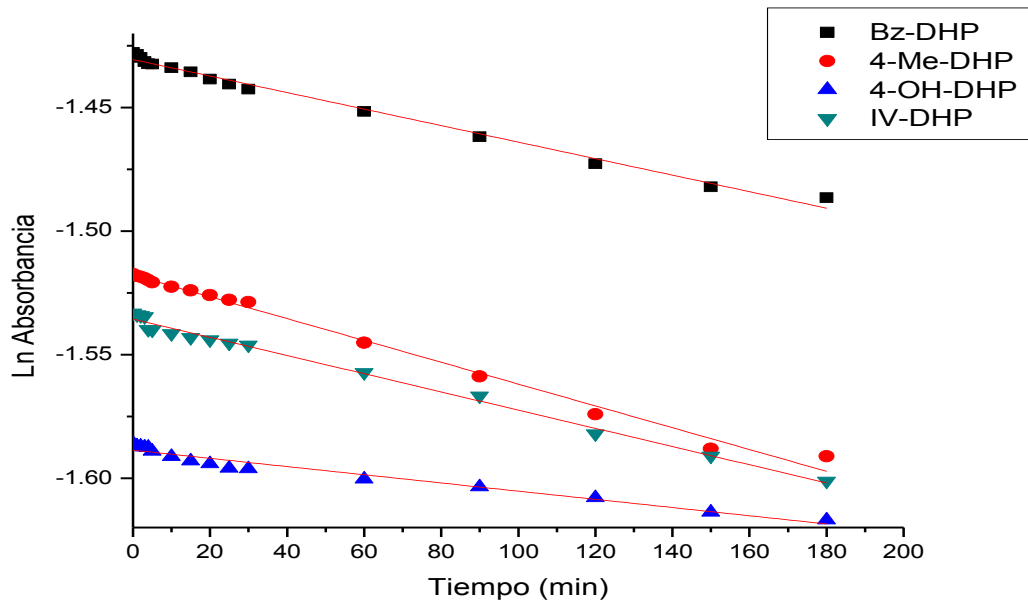
**Efecto de los sustituyentes electro-dadores de densidad electrónica:** Para observar el efecto de los sustituyentes dadores de electrones sobre la reacción de transferencia de carga intramolecular se realizó la fotólisis de estos compuestos dihidropiridinicos y se determinó la constante de fotodegradación de acuerdo a la ecuación (2), los valores obtenidos para cada uno están expuestos en la Tabla 2, donde puede compararse la fotodescomposición de cada dihidropiridina estudiada en presencia y ausencia de oxígeno y en presencia de Trietilamina (TEA) 0,7 mol/L.

Los resultados muestran que las constantes cinéticas de fotodegradación para los compuestos dihidropiridinicos con grupos electro-dadores de densidad electrónica ( $A_i$ ) son menores en comparación al análogo comercial Nimodipino. Si bien los compuestos en la Tabla 2 están ordenados de mayor a menor en su grado de electronegatividad siendo así el compuesto IV-DHP (4) el compuesto que más densidad de carga electrónica entrega al sistema por ende se espera

observar que su constante cinética de fotodegradación sea la menor en comparación con sus pares, sin embargo los valores enseñan que no existe una gran diferencia, todos presentan valores similares lo que sugiere que existe un efecto de disminución de las velocidades de fotodegradación cuando estos compuestos están presentes, no así en el grado en que lo hacen.<sup>(22)</sup>

**Efecto de la presencia de oxígeno:** En base a los resultados obtenidos es importante destacar que la presencia de oxígeno en las muestras refleja una disminución en las velocidades de fotodescomposición en comparación a las que fueron purgadas con gas Argón como lo muestran las constantes cinéticas de cada compuesto, por lo que es deseable que el oxígeno esté presente en la solución ya que es un factor que contribuye a las velocidades de fotodegradación y en la fotolabilidad de éstos mismos. Si bien las constantes cinéticas de fotodegradación para los compuestos electro-dadores de densidad electrónicas vuelven a mostrar una diferencia mínima entre aquellos en presencia de oxígeno y en ausencia. Y además entre sus pares tampoco existen diferencias significativas ratificando el punto anterior.

En la gráfica 1 se muestra la relación entre logaritmo natural de la concentración de los compuestos dihidropiridínicos con grupos electrodadores de densidad electrónica versus el tiempo de irradiación de luz UV. Las pendientes que se muestran corresponden a los valores de la constante cinética de fotodegradación correspondiente para cada dihidropiridina expuestas en la Tabla 2.



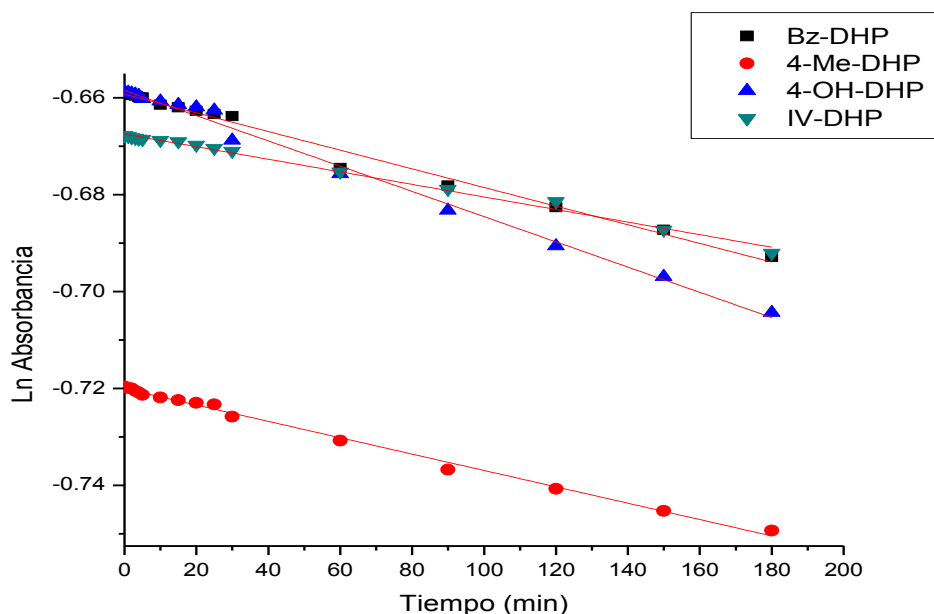
Grafica 1. Relación entre logaritmo natural de la concentración de los compuestos dihidropiridínicos con grupos electrodadores de densidad electrónica versus el tiempo de irradiación de luz UV.



**Efecto de la presencia de Trietilamina:** También se analizó la velocidad de fotodescomposición de estos compuestos dihidropiridínicos en presencia trietilamina (TEA) en la Tabla 2 puede observarse que en el caso de Nimodipino (NIMO) la presencia de un desactivador del estado excitado afecta a su fotodegradación, los valores de las constantes cinéticas disminuyeron considerablemente. Así también en comparación con los compuestos que poseen grupos electrodonadores de densidad electrónica la presencia de trietilamina afecta en las velocidades de fotodescomposición sin mucha variación entre ellas.

En literatura se ha reportado que la formación de un excíplejo revela que la interacción de estos compuestos dihidropiridínicos con TEA es sólo estable en el estado excitado, formado por la interacción de una entidad molecular excitada con otra de estructura diferente en su estado fundamental. Ambas tienen un carácter fuertemente dador-aceptor correspondientemente, de electrones por lo que el excíplejo alcanza el carácter de par iónico, ésta condición entrega la posibilidad de que ocurra una inversión del spin (*spin-flip*) durante la transferencia electrónica involucrando entonces un estado triplete de la molécula y por consiguiente la disminución de la velocidad de fotodescomposición de éstos compuestos.<sup>(23)</sup>

En la gráfica 2 pueden observarse las pendientes que representan las constantes cinéticas de fotodegradación de cada dihidropiridina con grupos electrodonadores de densidad electrónica en presencia de Trietilamina.



Grafica 2. Relación entre logaritmo natural de la concentración de los compuestos dihidropiridínicos con grupos electrodonadores de densidad electrónica en presencia de Trietilamina (TEA) 0,7 M versus el tiempo de irradiación de luz UV.

		k <sub>fotodeg</sub> (10 <sup>-4</sup> min <sup>-1</sup> )			
Compuesto	Nº Repeticiones	Con O <sub>2</sub>	Sin O <sub>2</sub>	TEA 0,7 M Con O <sub>2</sub>	TEA 0,7 M Sin O <sub>2</sub>
NIMO					
	1	31.3	38.56	1.35	23.2
	2	29.7	33.14	1.22	20.6
Bz-DHP					
	1	2.89	3.31	1.08	1.91
	2	3.25	3.30	1.15	1.75
4-CH <sub>3</sub> -DHP					
	1	3.43	4.41	1.02	1.69
	2	3.57	4.14	1.50	1.72
4-OH-DHP					
	1	1.65	6.94	2.13	3.96
	2	1.66	6.69	2.01	3.91
IV-DHP					
	1	3.54	4.25	1.17	1.29
	2	3.68	4.11	1.14	1.28

Tabla 1. Constantes Cinéticas de Fotodegradación (K<sub>fotodeg</sub>) para 1,4-DHPs y NIMO en ausencia y presencia de O<sub>2</sub> atmosférico y en TEA 0,7 M

### 3.2 Determinación de los rendimientos cuánticos de fotodegradación( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) de las 1,4-dihidropiridinas.

Se determinaron los rendimientos cuánticos de fotodegradación mediante actinometría. En la Tabla 3 se exponen los valores de rendimientos cuánticos para los compuestos dihidropiridínicos y su análogo comercial.

Compuesto	$\Phi_{\text{fotodeg}}$ ( $10^{-5}$ molec/abs. foto.)			
	Con O <sub>2</sub>	Sin O <sub>2</sub>	TEA 0,7 M	TEA 0,7 M
			Con O <sub>2</sub>	Sin O <sub>2</sub>
NIMO	213.7	244	17.2	59.8
Bz-DHP	3.61	4.16	1.68	1.95
4-CH <sub>3</sub> -DHP	1.10	1.21	0.64	0.92
4-OH-DHP	2.14	5.52	0.71	2.09
IV-DHP	1.89	3.01	1.19	1.40

Tabla 3. Rendimientos Cuánticos ( $\Phi_{\text{fotodeg}}$ ) de 1,4-Dihidropiridinas y análogo comercial Nimodipino en presencia y ausencia de O<sub>2</sub> atmosférico y en presencia de TEA 0,7 M.

**Determinación del flujo de fotones ( $I_a$ ) por actinometría:** El flujo de fotones ha sido determinado por actinometría de 9,10-dimetilantraceno en 1,2,2-tricloro-1,2,2-trifluoro-etano (Freon 113) ya que éste posee constantes de reacción química conocida y reportada en literatura anteriormente. Los resultados obtenidos reflejan que los rendimientos cuánticos para dihidropiridinas con grupos electrodores de densidad electrónica en la posición 4-aril son menores en relación al análogo comercial Nimodipino.

**Efecto de los sustituyentes en el rendimiento cuántico:** La relación entre los fotones absorbidos y los fotones irradiados a estos compuestos dihidropiridínicos nos da cuenta de cuán capaz son para interactuar con la luz dependiendo de los sustituyentes presentes en el grupo 4-arilo. En la Tabla 3 se aprecia cómo este factor influye en la magnitud de los rendimientos cuánticos. Siendo los grupos electrodores de densidad electrónicos mucho menores en relación al compuesto comercial Nimodipino. También puede apreciarse la tendencia similar de valores entre estos compuestos electrodores reflejando diferencias casi imperceptibles lo que nos indica que el sustituyente en este tipo de compuestos juega un rol importante en la fotodegradación de estos mismos.

**Efecto de la presencia de trietilamina en el rendimiento cuántico:** También puede observarse los bajos rendimientos cuánticos de éstos compuestos en presencia de trietilamina (TEA) en comparación al análisis en ausencia de ella lo que nos indica que un desactivador del estado excitado por transferencia de carga intermolecular es relevante en la fotodegradación.<sup>(24)</sup>

Esto podría apoyar la hipótesis de la formación un posible exciplexo que podría responder a la inversión del spin de la especie transiente y la posible aparición de un estado triplete que retarda las velocidades de fotodegradación. Si bien en la tabla 3 también puede apreciarse la diferencia entre los grupos electrodadores de densidad electrónicas y el comercial Nimodipino rectificando los puntos anteriores. La trietilamina como desactivador (*quencher*) del estado excitado no promueve a la formación de la especie transiente por consiguiente la formación de un producto derivado de la piridina de estos compuestos es afectado y esto se ve reflejado en las magnitudes de las constantes cinéticas (en tabla 2) y en los rendimientos cuánticos. A continuación se presenta a modo de propuesta el mecanismo de transferencia de carga intermolecular entre Trietilamina y los compuestos dihidropiridínicos (ver figura 8) y la desactivación de los estados excitados reportado en literatura, el cual explicaría los bajos rendimientos cuánticos obtenidos.<sup>(25)</sup>

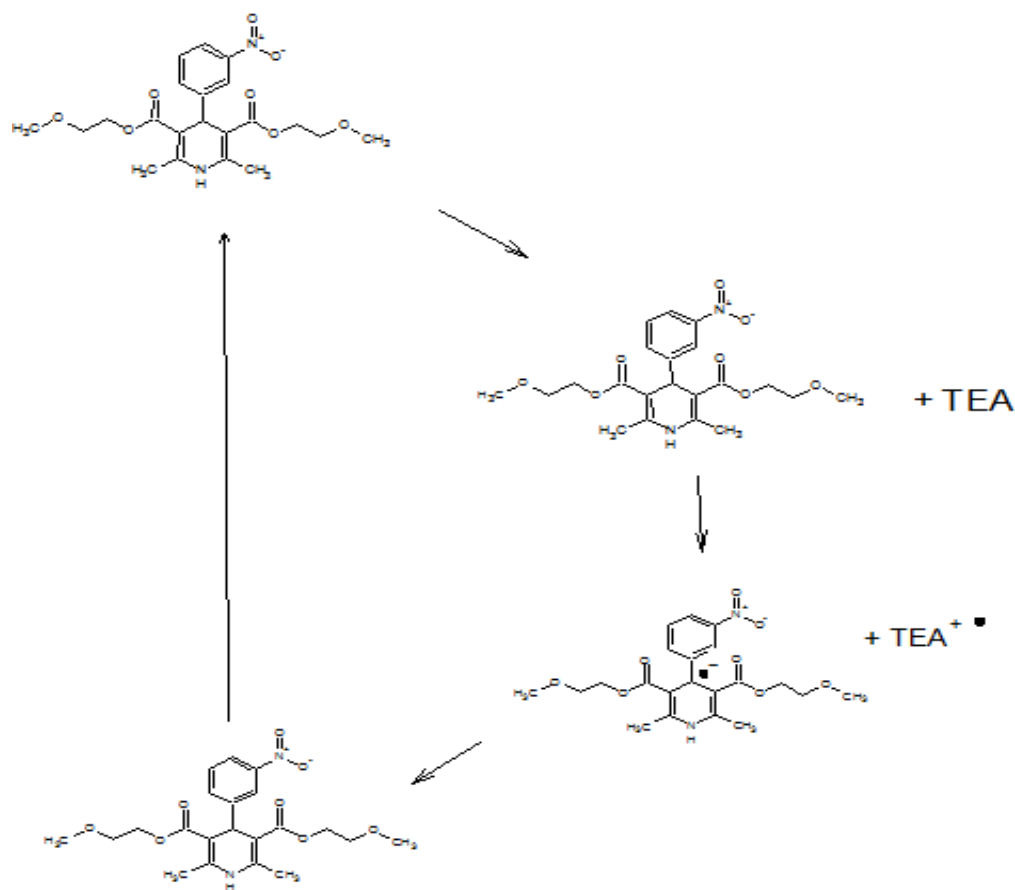


Figura 8. Mecanismo Propuesto de Transferencia de Carga Intermolecular.

#### 4. CONCLUSIONES

En relación a los resultados experimentales podemos concluir que los compuestos estudiados (4-CH<sub>3</sub>-DHP, Bz-DHP, 4-OH-DHP y IV-DHP) presentan una menor fotolabilidad y un comportamiento distinto en relación al análogo comercial Nimodipino.

Hemos encontrado que cuando un sustituyente electrodonador de densidad electrónica está presente en el grupo 4-aril de las dihidropiridinas las velocidades de fotodegradación de éstos compuestos disminuye y su fotolabilidad se ve disminuida lo que podría significar que éste tipo de sustituyentes inhibiría el mecanismo de transferencia de carga intramolecular el cual probablemente es el responsable de la formación de especies fototóxicas y/o fotoalérgicas.

Podemos apreciar también que en base a los rendimientos cuánticos de fotodegradación, los compuestos dihidropiridínicos con sustituyentes electrodonadores de densidad electrónica en comparación con Nimodipino son menos fotolábiles ante la irradiación de luz UV-Vis.

Así también se concluye que la presencia de oxígeno afecta las velocidades de fotodescomposición como lo muestran las constantes cinéticas de fotodegradación debido que posiblemente involucra procesos no radiativos como cruce intersistema.

Finalmente podemos concluir que la presencia de un desactivador como TEA afecta la velocidad de fotodegradación de los compuestos estudiados debido a la transferencia de carga intermolecular en función de los sustituyentes presentes en el grupo 4-aril al formarse un posible exciplexo.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. C. E. Wayne y R. P. Wayne, *Photochemistry*, Oxford University Press, New York, (1996).
2. N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, (1991) 1-13.
3. Albert L. Lehninger, *Biochemistry*, 4<sup>th</sup> Ed., Johns Hopkins University Press, New York, (1985) 599-628.
4. N.J. Turro, V. Ramamurthy and J.C Scaiano, *Principles of Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausalito, California (1938) 15-34.
5. A. Gilbert and J. Baggot, *Essential of Photochemistry*, Blackwell Oxford.
6. C. E. Wayne y R. P. Wayne, *Photochemistry*, Oxford University Press, New York, (1996).
7. P. Elumalai, P. Atkins, J. De Paula, *Atkin's Physical Chemistry*, Oxford University Press. 202.
8. F.C. Jentoft, *Diffuse Reflectance IR and UV-Vis Spectroscopy*, Fritz-Haber Institut der Max Planck Gesellschaft, (2004).
9. A.B.F. Duncan and F.A. Matsen, *Electronic Spectra in the Visible and Ultraviolet*, Vol. IX, 581-706. *In Technique of Organic Chemistry*, A. Weissberg, Ed.Int., New York (1956).
10. D. J. Triggle, *1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Ligands: Selectivity of Action. The Roles of Pharmacokinetics, State-Dependent Interactions, Channel Isoforms, and Other Factors*. *Drug. Dev. Res.*, (2003) 5-17
11. P.A. Van Zwieten, *Blood Pressure*. (1998) 5-9 R.
12. R. Stern and J.H. Khalsa, *Cutaneous adverse reactions associated with calcium channel blockers*. *Arch. Int. Med.* (1989) 829-832.
13. Y. Ono, K. Mizuno, M. Goto, S. Hashimoto and T. Watanabe, *Curr. Ther. Res.* (1999) 392-401.
14. E. Fasagni, M. Fagnoni and A. Albini, *Intramolecular electron transfer in the photochemistry of some nitrophenyldihydropyridines*. *J. Org. Chem.* 71, (2006) 2037-2045.
15. S. M. Cooper and F. Wojnarowska, *Clinical and Experimental Dermatology*. (2003) 588-591.
16. P. Pavez and M.V. Encinas, *Photochem. Photobiol.* 83(3), (2007) 722-729.
17. E. Fasani, M. Fagnoni, D. Dondi and A. Albini, *J. Org. Chem.* (2006) 2042.
18. H.D. Durst and G.W. Gokel, *Experimental Organic Chemistry*, Barcelona University. Ed. McGraw-Hill. (2007) 458-465.
19. H. Osterman, *The Next Step in near Infrared Fluorescence: IRDye QC-1 Dark Quencher*. (2009); Review Article.
20. R. LouAnn Sacksteder, M. Ballew, Elizabeth A. Brown, J.N. Demas, D. Nesselrodt and B.A DeGraff, *J. Chem. Educ.* (1990) 1065-1066.
21. H.J. Kuhn, S.E Braslavsky and R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* (2004) 2105-2146.
22. C. García, K. Cabezas, S. Nonell, L.J. Nuñez-Vergara, J. Morales, G. Günther and N. Pizarro, *Substituent Effect on the Photolability of 4-Aryl-Dihydropyridines*, *J. Photochem. Photobiol. A.* (2013)

23. J. R. De la Fuente, A. Cañete, C. Saitz and C. Jullian, *Photoreduction of 3-Phenylquinoxalin-2-ones by Amines: Transient-Absorption and Semiempirical Quantum-Chemical Studies*, J. Phys. Chem. A. **(2002)** 7113-7120.
24. H. Görner, *Nitro group photoreduction of 4-(2-nitrophenyl)- and 4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridines*, Max-Planck Institute of Bioinorganic Chemistry, Germany. J. Chem. Phys. **(2010)** 153-158.
25. J. R. De la Fuente, A. Cañete, C. Saitz and C. Jullian, *Photoreduction of 3-Phenylquinoxalin-2-ones by Amines: Transient-Absorption and Semiempirical Quantum-Chemical Studies*, J. Phys. Chem. A. **(2002)** 7113-7120.

